

Drigard & Castro
Abogados

AS 98 054

212 217
Apartado 3692

Cra 7 16-56
Bogotá Colombia S.A

Tel Conm 3802200
Tel./Fax (57 1) 2827978
(57 1) 3802700

E Mail bricas@bngardycastro.com.co

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E S D

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 05001141 00000004 Folios 19
Fecha (MM): 2005-05-11 17:29 27
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RESPUESTA A OFICIO 12031 DE FEBRERO 04, 2005

REF Expediente No 05 001 141 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL
Corresp a la Solicitud Internacional PCT/US2003/022755
a favor de BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY
Titulada PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE CIERTOS COMPUESTOS DE
PIRROLOTRIAZINA

HECTOR GOMEZ MEJÍA vecino de Bogotá portador de la tarjeta profesional No 19436 obrando como apoderado de la Sociedad BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY segun lo acredita el documento de poder presentado en esa División para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 04 de Febrero de 2005 cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 31 de Marzo de 2005 de acuerdo con los Artículos 38 y 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina Artículo 27 del Tratado de Cooperación en Matana de Patentes (PCT) regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la SIC me permito

- 1 Allegar el capítulo reivindicatorio modificado tal como fue presentado ante la Oficina europea de Patentes junto con su correspondiente traducción
- 2 Observar que el documento donde consta la cesión del derecho a la Patente otorgado por los inventores al solicitante debidamente apostillado junto con su correspondiente traducción al castellano fue presentado con nuestro escrito radicado el 21 de Enero de 2005
- 3 Allegar Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático

De la señora jefe atentamente


HECTOR GOMEZ MEJÍA
C C No 22720 de Bogotá
Cra 7a No 16-56 Piso 9

Bogotá, Mayo 10 2005
CHP/MEV/har

Extracts Publications
Folio 279

(21) N. de solicitud: 05 001 141

(22) Fecha de solicitud: 07-01-2005

(51) Clasificación Internacional

(71) Solicitante(s) BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

(72) Inventor(es) Rajeev Bhada, Junying Fan, Luca Parlanti, Stephane Barbosa, Ligang Qian, Zhen-Wei Cai, Francis S. Gibson

(74) Agente: HECTOR GOMEZ MEJIA

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad (32)

Fecha (33)

País

60/397,256

19-07-2002

US

60/447,213

13-02-2003

US

10/622,280

18-07-2003

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 19-02-2005

(87) Publicación internacional

(88) Datos relativos a la presentación de la sol. PCT

Fecha: 29-01-2004

Fecha de presentación de la solicitud: 21-07-2003

No. Publicación: WO 2004/009542 A3

No. de solicitud: PCT/US2003/022755

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE CIERTOS COMPUESTOS DE PIRROLOTRIAZINA

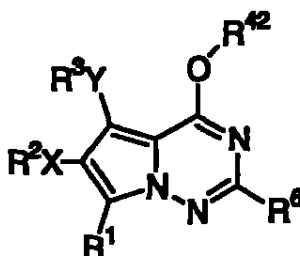
(57) Resumen: La presente invención proporciona un proceso para la preparación de ciertos compuestos de pirrolotriazina de la fórmula:

CONTINUA AL RESPALDO

11 Jan. 2005

Claims:

1 A process for preparing a compound of formula (I)



(I)

wherein

X and Y are independently selected from O, OCO, S, SO, SO₂, CO, CO₂, NR¹⁰, NR¹¹CO, NR¹²CONR¹³, NR¹⁴CO₂, NR¹⁵SO₂, NR¹⁶SO₂NR¹⁷, SO₂NR¹⁸

10 CONR¹⁹, halogen, nitro, cyano, or X or Y are absent,

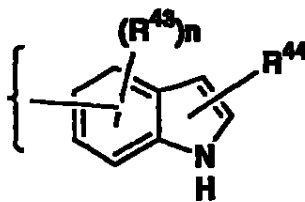
R¹ is hydrogen,

R² and R³ are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, heterocyclo, substituted heterocyclo, aralkyl, substituted aralkyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, 15 heterocycloalkyl or substituted heterocycloalkyl, with the proviso that when X is halo, nitro or cyano, R² is absent, and, when Y is halo, nitro or cyano, R³ is absent;

R⁶ is H,

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, 20 substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclo, or substituted heterocyclo,

R⁴² is



$(R^{43})_n$ wherein n equals 0, 1 or 2 and each R^{43} is independently selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine and methyl, and

R^{44} is methyl, or hydrogen,

5 with the further provisos that:

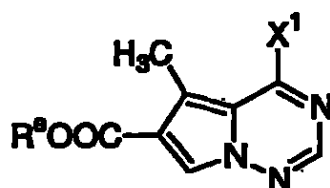
a. R^2 may not be hydrogen if X is SO , SO_2 , $NR^{13}CO_2$, or $NR^{14}SO_2$, and

b. R^3 may not be hydrogen if Y is SO , SO_2 , $NR^{13}CO_2$, or $NR^{14}SO_2$,

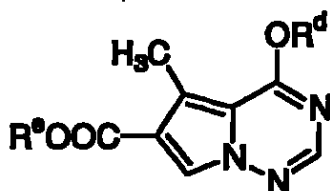
or an enantiomer, diastereomer, or pharmaceutically acceptable salt, prodrug, or solvate thereof,

10 which comprises the steps of

a) converting a compound of the formula



15 where R^9 is lower alkyl or aryl and X^1 is a halogen to a compound 1 of the formula



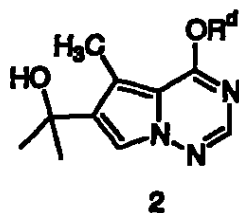
1

where R^d is lower alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl, by

20 treatment with a phenoxide, or alkoxide,

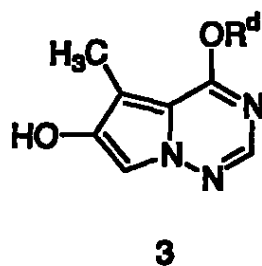
b) alkylating Compound 1 to afford Compound 2 of the formula

215 221



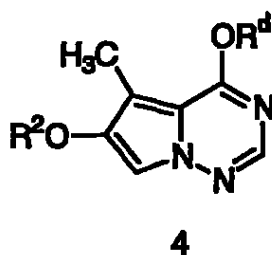
c) treating compound 2 with a peroxide in the presence of a Lewis acid to afford compound 3 of the formula

5



d) alkylating the phenol group in compound 3 to afford Compound 4 of the formula

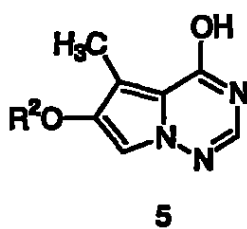
10



where R² is benzyl or substituted benzyl,

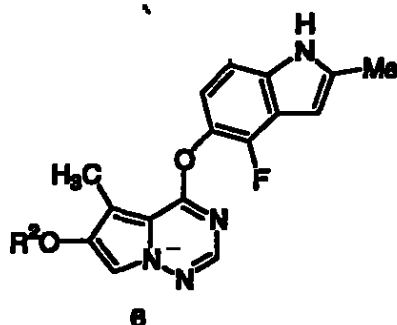
15

e) hydrolyzing Compound 4 to afford Compound 5 of the formula



where R^2 is benzyl or substituted benzyl, and

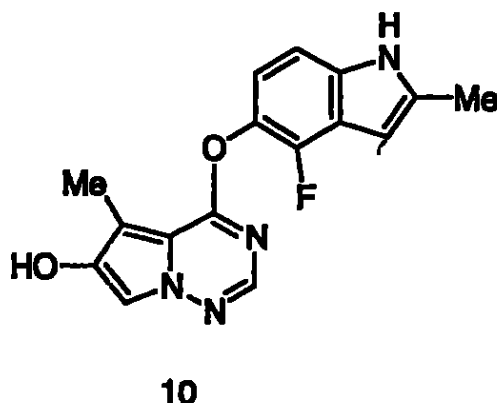
f) converting Compound 5 to Compound 6 of the formula



by first converting compound 5 to a chloroimidate, subsequently alkylating the chloroimidate to afford Compound 6 wherein R^2 is benzyl and deprotecting the phenol by treatment with a hydrogen donor in the presence of a catalyst to afford compound 6 where R^2 is hydrogen.

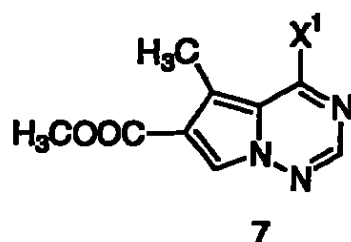
2. The process according to Claim 1 wherein in step c), hydrogen peroxide is used in the presence of a Lewis acid to convert the benzylic alcohol to the phenol.

3. A process for preparing a compound of the formula



which comprises the steps of

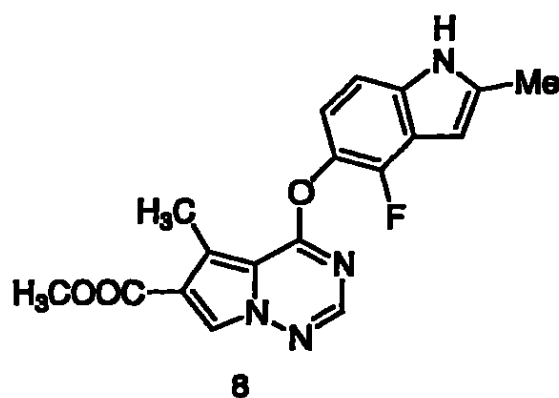
a) reacting a compound of the formula

222
216

where X_1 is halogen,

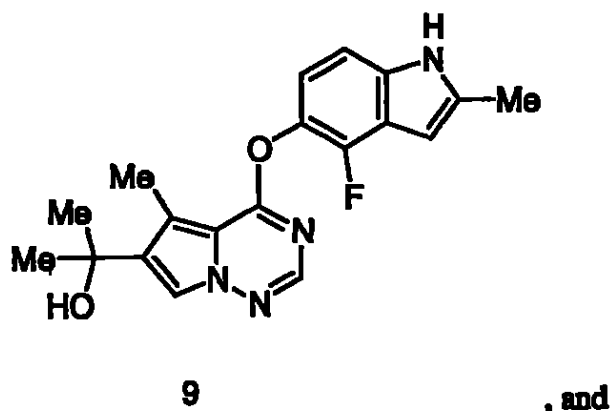
with a nucleophile to afford Compound 8 of the formula

5



b) treating Compound 8 with an alkylating agent at low temperature, to afford Compound 9 of the formula

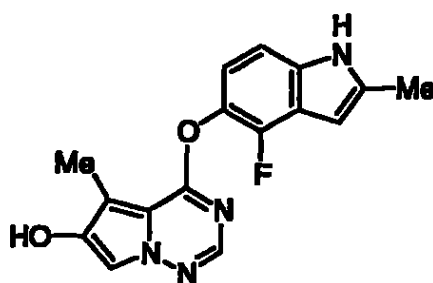
10



, and

c) treating Compound 9 with a peroxide in the presence of a Lewis acid to afford Compound 10 of the formula

15



10

4 The process according to Claim 3 wherein the alkylating agent in step (b) is an alkyl magnesium halide.

5

5 The process according to Claim 4 wherein the alkyl magnesium halide is methyl magnesium bromide or methyl magnesium chloride.

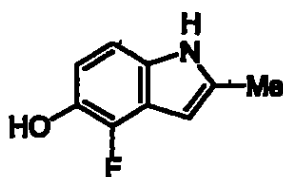
6 The process according to Claim 4 wherein the peroxide used in step c) is hydrogen peroxide or sodium perborate.

10

7 The process according to Claim 4 wherein the Lewis acid used in step c) is boron trifluoride.

8 A process for preparing a compound of the formula

15

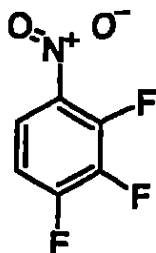


14

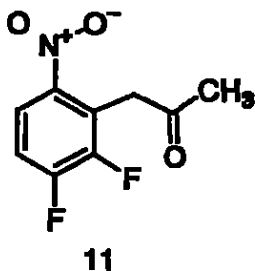
which comprises the steps of

a) reacting a fluorinated compound of the formula

20

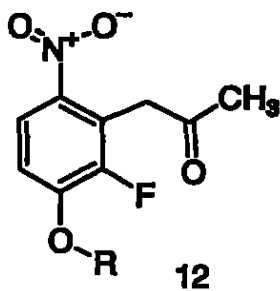
227
217

b) with a nucleophile to afford Compound 11 of the formula



5

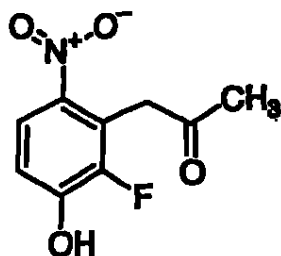
c) reacting Compound 11 with an alkoxy anion to afford Compound 12 of the formula



10

wherein R is a protecting group,

d) deprotecting the alkoxy group by treatments with deprotecting reagents
15 to afford Compound 13 of the formula

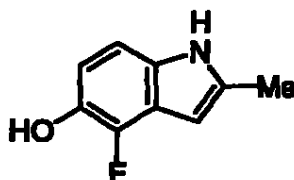


13 , and

e) cyclizing Compound 13 under reducing conditions to afford Compound

14

5



14

9 The process according to Claim 8 wherein the reduction in step (e) utilizes sodium dithionite in water or a mixture of water and an organic solvent such as THF

10

10 The process according to Claim 8 wherein the reduction in step (d) utilizes pyridinium chloride or pyridinium iodide or hydrogen bromide.

15

11 A pharmaceutical composition comprising at least one or more compounds of Claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and at least one additional anti-cancer or cytotoxic agent.

12. ~~A method for producing an antiangiogenic effect, which comprises~~ Use of $\langle - \rangle$ for the preparation of a pharmaceutical composition

20 ~~administering to a mammalian species in need thereof an effective antiangiogenic producing amount of at least one compound made by the process of Claim 1~~

13. ~~A method for producing a vascular permeability reducing effect, which~~ Use of $\langle - \rangle$ for the preparation of a pharmaceutical composition

~~comprises administering to a mammalian species in need thereof an effective vascular~~

224
213

permeability reducing amount of at least one compound made by the process of Claim

1)

14 *Use of {-} for the preparation of a pharmaceutical composition for*
~~A method of~~ inhibiting protein kinase activity of growth factor receptors,

5 ~~which comprises administering to a mammalian species in need thereof~~ (an effective
protein kinase inhibiting amount of at least one compound made by the process of
Claim 1)

15 *Use of (-) for the preparation of a pharmaceutical composition for*
~~A method of~~ inhibiting tyrosine kinase activity of growth factor

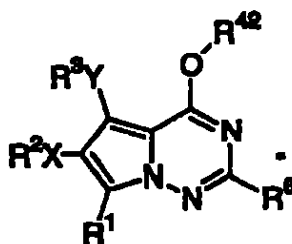
10 receptors, ~~which comprises administering to a mammalian species in need thereof~~ (an
effective tyrosine kinase inhibiting amount of at least one compound made by the
process of Claim 1)

16 *Use of <-> for the preparation of a pharmaceutical composition*
~~A method for~~ treating diseases associated with signal transduction

15 pathways operating through growth factor receptors, ~~which comprises administering~~
~~to a mammalian species in need thereof~~ (a therapeutically effective amount of at least
one compound made by the process of Claim 1)

225
219REIVINDICACIONES

1 Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

caracterizado porque

X e Y se seleccionan independientemente de O, OCO, S, SO, SO₂, CO, CO₂, NR¹⁰, NR¹¹CO, NR¹²CONR¹³, NR¹⁴CO₂, NR¹⁵SO₂, NR¹⁶SO₂NR¹⁷, SO₂NR¹⁸, CONR¹⁹, halógeno, nitro, ciano o X ó Y estan ausentes

R¹ es hidrógeno

R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido con la condición de que cuando X es halo, nitro o ciano, R² está ausente, y, cuando Y es halo, nitro o ciano, R³ está ausente,

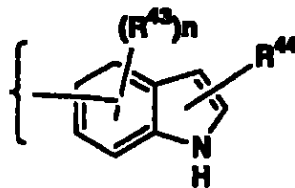
R⁶ es H

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ se

20 226

seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido

R^{42} es



$(R^{43})_n$ en donde n es igual a 0, 1 ó 2 y cada R^{43} se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, fluor, cloro y metilo y

R^{44} es metilo o hidrógeno,

con la condición adicional de que

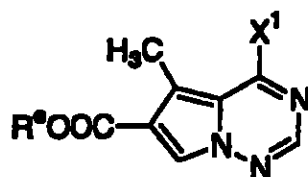
a R^2 no puede ser hidrógeno si X es SO , SO_2 , $NR^{13}CO_2$ o $NR^{14}SO_2$ y

b R^3 no puede ser hidrógeno si Y es SO , SO_2 , $NR^{13}CO_2$ o $NR^{14}SO_2$

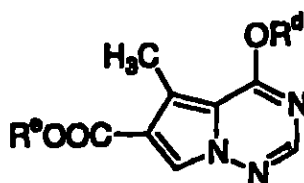
o un enantiomero, diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o solvato del mismo, que comprende las etapas de

a) convertir un compuesto de la fórmula

22/11/17



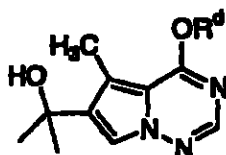
en donde R^e es alquilo inferior o arilo y X^1 es halógeno, a un compuesto 1 de la fórmula



1

en donde R^d es alquilo inferior, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido mediante el tratamiento con un fenóxido o alcóxido,

b) alquilar el Compuesto 1 para proporcionar el Compuesto 2 de la fórmula

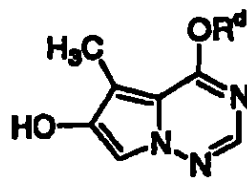


2

c) tratar el Compuesto 2 con un peróxido en presencia de un ácido de Lewis, para proporcionar el Compuesto 3 de la

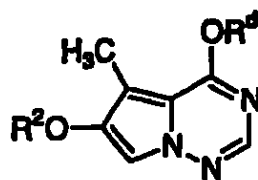
22 228

fórmula



3

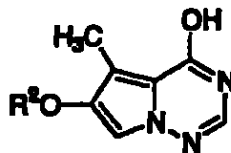
d) alquilar el grupo fenol en el compuesto 3 para proporcionar el Compuesto 4 de la fórmula



4

donde R² es bencilo o bencilo sustituido,

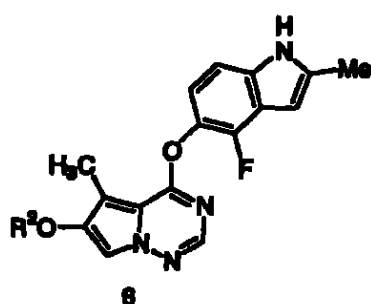
e) hidrolizar el Compuesto 4 para proporcionar el Compuesto 5 de la fórmula



5

donde R² es bencilo o bencilo sustituido, y

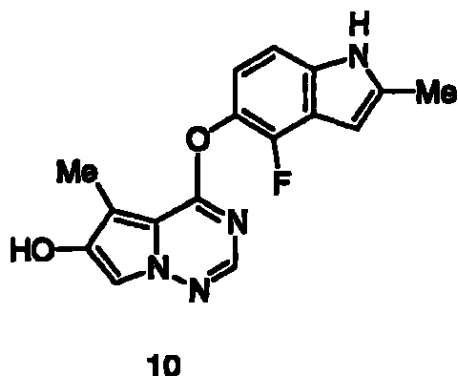
f) convertir el Compuesto 5 al Compuesto 6 de la fórmula



convirtiendo primero el compuesto 5 a un cloroimidato y alquilando subsecuentemente el cloroimidato para proporcionar el Compuesto 6, en donde R^2 es bencilo y desprotegiendo el fenol mediante el tratamiento con un donador de hidrógeno en presencia de un catalizador, para proporcionar el compuesto 6 donde P^2 es hidrogeno

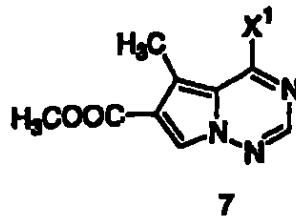
2 El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa c), se usa peróxido de hidrógeno en presencia de un ácido de Lewis para convertir el alcohol bencílico al fenol

3 Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula



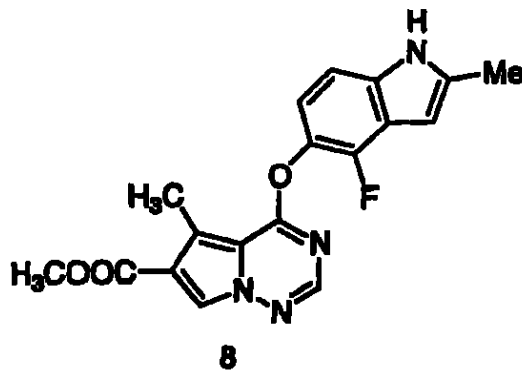
caracterizado porque comprende las etapas de

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

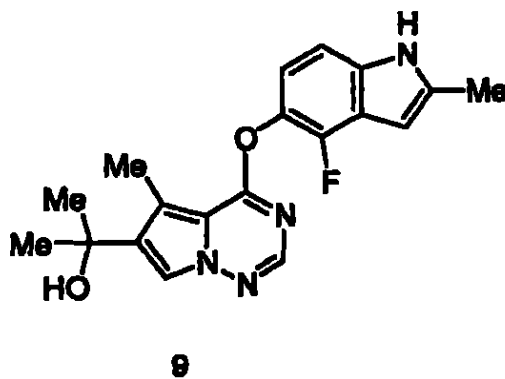


donde X_1 es halógeno

con un nucleofilo para proporcionar el Compuesto 8 de la fórmula



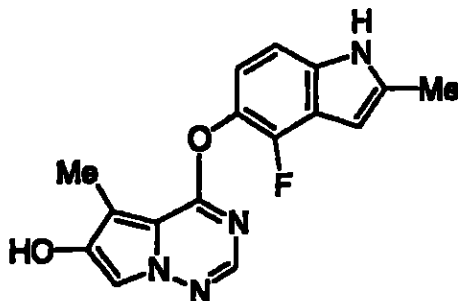
b) tratar el Compuesto 8 con un agente de alquilación a una baja temperatura, para proporcionar el Compuesto 9 de la fórmula



y

25 231

c) tratar el Compuesto 9 con un peróxido en presencia de un ácido de Lewis para proporcionar el Compuesto 10 de la formula



10

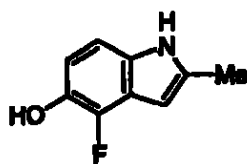
4 El proceso de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el agente de alquilacion en la etapa (b) es un haluro de alquil magnesio

5 El proceso de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el haluro de alquil magnesio es bromuro de metil magnesio o cloruro de metil magnesio

6 El proceso de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el peróxido usado en la etapa c) es peróxido de hidrógeno o perborato de sodio

7 El proceso de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el acido de Lewis usado en la etapa c) es trifluoruro de boro

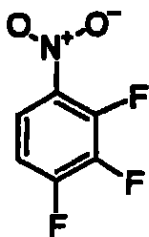
8 Un proceso para preparar un compuesto de fórmula

272
226

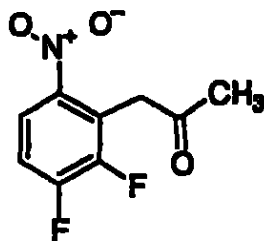
14

caracterizado porque comprende las etapas de

a) hacer reaccionar un compuesto fluorado de la fórmula

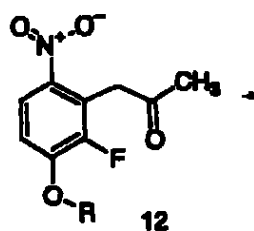


b) con un nucleófilo para proporcionar el Compuesto 11 de la fórmula



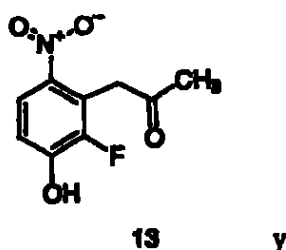
11

c) hacer reaccionar el Compuesto 11 con un anión de alcoxi para proporcionar el Compuesto 12 de la fórmula

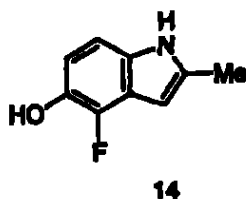
232
227

en donde R es un grupo protector,

d) desproteger el grupo alcoxi mediante tratamientos con reactivos desprotectores, para proporcionar el Compuesto 13 de la fórmula



e) ciclizar el Compuesto 13 bajo condiciones reductoras para proporcionar el Compuesto 14 de la formula



9 El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque la reducción en la etapa (e) usa

289
228

ditionito de sodio en agua o una mezcla de agua y un solvente orgánico tal como THF

10 El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque la reducción en la etapa (d) usa cloruro de piridinio o yoduro de piridinio o bromuro de hidrógeno

11 Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende por lo menos uno o más compuestos de la Reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y por lo menos un agente anti-cancer o citotóxico adicional

12 El uso de una cantidad efectiva que produce el antiangiogénico de por lo menos un compuesto elaborado mediante el proceso de conformidad con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para producir un efecto antiangiogénico

13 El uso de una cantidad efectiva que reduce la permeabilidad vascular de por lo menos un compuesto elaborado por el proceso de conformidad con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para producir un efecto reductor de la permeabilidad vascular

14 El uso de una cantidad efectiva para inhibir la proteína cinasa de por lo menos un compuesto elaborado mediante el proceso de conformidad con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para inhibir la actividad de la proteína cinasa de los receptores del factor de crecimiento

225
224

15 El uso de una cantidad efectiva para inhibir la tirosina cinasa de por lo menos un compuesto elaborado mediante el proceso de conformidad con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para inhibir la actividad de la tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento

16 El uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto elaborado mediante el proces de conformidad con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar las enfermedades asociadas con las trayectorias de transducción de señal que operan a través de los receptores del factor de crecimiento

19 276 230

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso para preparar ciertos compuestos de pirrolotriazina de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la fórmula (I) inhiben la actividad de la tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento, tales como VEGFR-2 y FGFR-1 por lo que los hacen útiles como agentes anti-cáncer. Los compuestos de la fórmula I también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades asociadas con las trayectorias de transducción de señal que operan a través de los receptores del factor de crecimiento.

231

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 237

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GOMEZ MEJIA HECTOR
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No	05 1141
	Solicitud internacional	PCT/US2003/022755
	Fecha inicio fase nacional	19/02/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	767
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

- 5 JUL. 2006


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10